

## 演題名; 脊髄空洞症に関する最近の話題

氏名; 矢部一郎

所属; 北海道大学大学院医学研究院神経病態学講座神経内科学

### 要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。本ワークショップでは、過去に報告した疫学調査を踏まえ、本症の本邦での頻度と臨床的特徴や外科治療と治療後残存症状を含めた本邦における現状についてと診断基準、指定難病登録における臨床個人調査票の紹介と素因遺伝子解析研究の現状を報告した。

#### A. 研究目的

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及により slit-like syrinx と呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinx と呼ばれる可逆性の病態も報告されている。また、家族性脊髄空洞症の症例報告や疫学調査にても家族性脊髄空洞症が存在した結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。本ワークショップでは本症の本邦における現状を含め最近の話題について報告した。

#### B. 研究方法

厚生科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患における調査研究班(班長 中野今治)において実施された本症の全国疫学調査結果や本研究班において実施中である術後残存

症状の現状や素因遺伝子解析研究の進捗について報告した。

(倫理面への配慮)これらの研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

2009年12月時点での、抽出された2,938診療科からの総回収率は72.9%(2143診療科)で、報告された症例数は1,192症例(男性536名、女性656名)であった。施設毎の症例数は1例が209施設で最も多く、最多症例施設は50症例の報告であった。これらの数値を基にして推計された脊髄空洞症患者数は2,505名(95%信頼区間:2074-2936)となり、平成18年の人口統計に基づいて算出された有病率は1.96人/人口10万人となった。無症候性の症例も22.7%に認められた。キアリ奇形1型に伴うものが最も多かったが、その成因は多彩であった。また、24例を対象にして実施した脊髄空洞症病態と抗AQP4抗体および抗MOG抗体の関与についての検討では、抗AQP4抗体は全例で陰性であったが、抗MOG抗体はキアリ奇形1型を伴う1例において陽性であ

った。この症例については現在も慎重に経過観察中である。

およそ7割の症例では外科治療を受けているが、一部には治療無しで自然寛解する症例も認められた。既往に分娩時の異常や外傷、脊柱手術、中枢神経感染症などの既往を認めるものも存在した。家族歴を有する脊髄空洞症も0.6%存在した。

術後残存症状に関する調査では、22例を対象に実施したところ、術前と変化なし6例、軽減するも残存13例、消失1例、もともと無症状2例であった。平均術後通院期間  $37.2 \pm 27.9$  か月で、術後投薬治療が必要であったものは9例であり、その投薬目的のほとんどが疼痛緩和であった。疼痛の一部は難治性に経過し、1例は脊髄刺激療法が施行され奏効した。神経放射線学的解析では脊髄後角へ空洞が伸展している症例では大きさに関係なく痛みが残存する傾向があり（相関係数 0.60,  $P = 0.03$ ）また大きな空洞でも中心にある場合は疼痛が残存しない傾向が認められた（相関係数 -0.60,  $P = 0.03$ ）。また、キアリ奇形手術症例 32例を対象とした空洞径に関する検討では、術前に脊髄空洞がない症例は32例中10例（31.3%）であり、1例（10%）で術後3年近く経過した後に空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた22症例のうち、術後初回MRI（術後平均11.4日、中央値7日）で18例（81.8%）に空洞の縮小傾向が認められた。18例中14例（77.8%）ではその後も縮小状態を保っていたが、4例でその後に空洞が拡大する現象が認められた。また、残り4例（18.2%）では術後初回MRIで既に空洞の拡大傾向が認められた。空洞が出現または拡大した症例では神経症状が残存する傾向がみられた。

素因遺伝子解析研究については、まだ明確な結論が得られていない。欧米でキアリ奇形の素因遺伝子として報告されている *MYBPC1*, *COX20*, *CEP170*, *AKT* の各遺伝子との関連は本邦例では認められていない。

#### D. 考察

諸外国より報告された有病率8.2人/10万人と比較して、本邦の有病率1.96人/10万人は低い値である。この違いは、診断法、データ収集及び患者推計方法など方法論の違い、人種による罹患リスクの差などが考えられる。また、MRIの普及に伴い潜在的に無症候性脊髄空洞症と診断される例も多いことが明らかである。症候性脊髄空洞症の約7割で外科手術を受けているが、術後残存症状などについては今まで明らかにされていなかった。しかし、今回の検討で痛みを中心とした感覚障害が術後残存症状として頻度が高いことや、本症の医療依存度に大きく関与していることが明らかとなった。神経放射線学的解析では、空洞の局在と疼痛により本症の予後が規定される可能性も示唆され、とくに脊髄後角へ空洞が伸展する病型においては、術後の慎重な経過観察が必要なことが明らかとなった。素因遺伝子解析研究では、現時点で明確な結果は得られていない。素因遺伝子が複数存在する可能性も十分にあり、トリオを中心としてさらに症例を蓄積した上で、解析を進める必要がある。

#### E. 結論

1. 脊髄空洞症の推計患者数は2,503症例、推計有病率は1.96人/10万人である。
2. MRIの普及により無症候性空洞症が2割強を占めた。
3. 脊髄空洞症の原因は多様であり均一な疾患ではないことがあらためて明らかとなった。
4. 外科治療なしで緩解した症例が少数あり、潜在患者の一部は自然緩解している可能性がある。
5. 外科治療後の残存症状として痛みを中心とした感覚障害が多く、とくに空洞が脊髄後角に進展する症例で顕著である。
6. 素因遺伝子解析研究が進捗中である。

## F. 文献

- 1) Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H: Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. J Neurol Sci 313: 147-52, 2012
- 2) 寺江 聡, 飛騨一利, 佐々木秀直: 病態を考慮した脊髄空洞症の診断. Brain and Nerve 63: 969-977, 2011
- 3) Sakushima K, Hida K, Yabe I, Tsuboi S, Uehara R, Sasaki H: Differences in surgical treatment techniques used by neurosurgeons and orthopedists for syringomyelia caused by Chiari I malformation in Japan. J Neurosurg - spine 18; 588-892, 2013
- 4) Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H. A nationwide survey of familial syringomyelia. J Neurol Sci 381; 128-129, 2017

## G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 ; 該当なし
2. 実用新案登録 ; 該当なし
3. その他 ; 該当なし